

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Dino Šisl

**PRAĆENJE CITOMEGALOVIRUSNE INFEKCIJE U
BOLESNIKA S BUBREŽNIM PRESATKOM**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Dino Šisl

**PRAĆENJE CITOMEGALOVIRUSNE INFEKCIJE U
BOLESNIKA S BUBREŽNIM PRESATKOM**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je izrađen na Zavodu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti
Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor: izv. prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Rad ima 26 listova, 3 tablice i jednu sliku.

ZAHVALA

Najiskrenije zahvale mentorici prof. dr. sc. Ladi Zibar na stručnoj pomoći, savjetima, trudu i uloženom vremenu te poticaju pri izradi diplomskog rada.

Posebne zahvale Magdaleni Perić, dipl. ing. i Ljiljani Ujević, bacc. med. techn. na pomoći u prikupljanju podataka.

Najviše hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška sve ove godine.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Kronična bubrežna bolest.....	1
1.2. Bubrežno presađivanje (transplantacija, TX).....	3
1.3. Citomegalovirus (CMV)	3
1.3.1. CMV u bolesnika s bubrežnim presatkom	4
2. HIPOTEZA	6
3. CILJ ISTRAŽIVANJA	7
4. ISPITANICI I POSTUPCI.....	8
4.1. Ustroj istraživanja	8
4.2. Ispitanici	8
4.3. Postupci	8
4.4. Statistički postupci	8
5. REZULTATI.....	10
6. RASPRAVA	15
7. ZAKLJUČAK	18
8. SAŽETAK.....	20
9. SUMMARY	21
10. LITERATURA.....	23
11. ŽIVOTOPIS	26

1. UVOD

Citomegalovirusna (CMV) infekcija jedna je od najčešćih oportunističkih infekcija u bolesnika s bubrežnim presatkom. Nastaje reaktivacijom virusa ili *de novo* infekcijom u imunokompromitiranog bolesnika. Može biti asimptomatska, ugroziti funkciju presatka i/ili izazvati sustavnu infekciju, pa i smrt. U liječenju bolesnika nakon bubrežnog presađivanja posljednjih se godina primjenjuje profilaksa infekcije tijekom prvih poslijetransplantacijskih mjeseci. Preporučuje se i praćenje viremije postupkom reakcije lančane polimeraze (PCR, prema engl. *polymerase chain reaction*) kojom se utvrđuje CMV-DNA (prema engl. *deoxyribonucleic acid* - deoksiribonukleinska kiselina). Profilaksa i dijagnostika povećavaju troškove liječenja, iako suvremeni protokoli ovakve postupke opravdavaju smanjenjem ukupnih troškova liječenja zbog izbjegavanja komplikacija. Protokol dijagnostike i profilakse u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) nije strog, mijenjao se posljednjih godina, a pristup dijagnostici i profilaksi nije sasvim ujednačen.

1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) definira se kao narušena bubrežna funkcija u trajanju duljem od tri mjeseca, uzrokovana poremećajem bubrežne strukture ili funkcije, ili kao stopa glomerulske filtracije (GFR, prema engl. *glomerular filtration rate*) manja od 60 ml/min/1,73m² tjelesne površine (TP), u razdoblju duljem od tri mjeseca, s ili bez dokaza bubrežnog oštećenja. KBB se na temelju vrijednosti GFR-a klasificira u pet stupnjeva, a to su:

1. Prvi stupanj: normalan GFR (> 90 ml/min/1,73m² TP-a)
2. Drugi stupanj: blago smanjen GFR (60 – 89 ml/min/1,73m² TP-a)
3. Treći stupanj: a) blago do umjereno smanjen GFR (45 - 59 ml/min/1,73m² TP-a)
b) umjereno do izrazito smanjen GFR (30 - 44 ml/min/1,73m² TP-a)
4. Četvrti stupanj: izrazito smanjen GFR (15 - 29 ml/min/1,73m² TP-a)
5. Peti stupanj: završni stupanj KBB-a (< 15 ml/min/1,73m² TP-a)

Bolesnicima s GFR-om većim od 60 ml/min/1,73m² TP-a ne postavlja se dijagnoza KBB-a u odsutnosti dodatnih pokazatelja bubrežnog oštećenja, kao što su proteinurija, hematurija, strukturne anomalije, genska bolest (npr. autosomno dominantna policistična bubrežna bolest, ADPBB) ili histološki dokazana bolest (1, 2). Prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije, najčešći uzrok bubrežnog zatajivanja je dijabetička

nefropatija, a slijede ju krvožilna bubrežna bolest, glomerulonefritis, pijelonefritis, ADPBB, intersticijski nefritis i nefropatija aristolohične kiseline (3). Neprepoznavanje i izostanak liječenja uzroka KBB-a s vremenom dovodi do završnog stupnja KBB-a i popratnih komplikacija te potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije (NBF). Cilj NBF-a je oponašanje ekskrecijske funkcije normalnog bubrega, uključujući izlučivanje dušičnih metabolita, održavanje normalne koncentracije elektrolita te održavanje normalnog izvanstaničnog volumena (4). Tri su načina NBF-a: hemodijaliza (HD), peritonejska dijaliza (PD) i bubrežno presađivanje (TX, prema transplantacija). Za HD je potreban izravan pristup krvotoku, obično preko arterijskovenske fistule (AVF), grafta ili središnjeg venskog katetera. Krv teče kroz šuplja vlakna dijalizatora, gdje se pomoću otopine dijalizata oslobađa metabolita i vraća u krvotok. Većina se bolesnika dijalizira 2 do 3 puta tjedno, obično 3 do 4 sata. Učinkovitost HD-a ovisi o trajanju HD-a, brzini protoka krvi, brzini protoka dijalizata i površini dijalizatora. Komplikacije HD-a uključuju hipotenziju (česta u bolesnika oboljelih od dijabetesa jer njihova neuropatija onemogućuje kompenzacijski odgovor na depleciju unutaržilnog volumena, vazokonstrikciju i tahikardiju), ubrzan razvoj krvožilnih bolesti, ubrzan gubitak ostatne bubrežne funkcije, trombozu i sepsu pristupnog mjesta, amiloidozu povezanu s dijalizom i dr. Sindrom disekvilibrija u dijalizi odnosi se na razvoj glavobolje, zbunjenosti i rijetko konvulzija u ranim stupnjevima liječenja kroničnim HD-om zbog prebrzog ispravljanja koncentracije metabolita i elektrolita. To se stanje može izbjeći postupnim povećanjem trajanja dijalize te protoka krvi i dijalizata. PD ne zahtijeva izravan pristup krvotoku, nego ugradnju peritonejskog katetera kroz koji se obavlja infuzija otopine dijalizata u trbušnu šupljinu, čime se omogućuje prijenos otopljenih tvari (ureje, kalija i ostalih uremijskih molekula) kroz peritonejsku membranu koja u ovom slučaju služi kao „umjetni bubreg“. Učinkovitost PD-a manja je u odnosu na HD te stoga zahtijeva dulje trajanje. Bolesnici uglavnom sami obavljaju izmjenu otopine 4 do 5 puta tijekom dana te mogu koristiti automatski uređaj tijekom noći. Glavne prednosti PD-a u usporedbi s HD-om su samostalnost i fleksibilnost te bolji hemodinamički profil (zbog kontinuirane izmjene tvari u odnosu na intermitentnu u HD-u). Najvažnija komplikacija PD-a je peritonitis koji se očituje bolima u truhu i zamućenim dijalizatom te leukocitozom i neutrofilijom. Ozbiljne i produljene epizode peritonitisa mogu dovesti do potrebe za uklanjanjem peritonejskog katetera, pa i do prijelaza na liječenje HD-om. Najčešći uzročnici peritonitisa na PD-u su *Staphylococcus aureus* i drugi *Staphylococcus* spp. te gram-negativne bakterije. Ostale komplikacije PD-a uključuju hiperglikemiju, hipertrigliceridemiju, hipoproteinemiju, pretilost i dr. (5).

1.2. Bubrežno presađivanje (transplantacija, TX)

Bubrežno presađivanje je najučinkovitiji oblik NBF-a. Njime se postiže zamjena svih bubrežnih funkcija i povezano je s boljom kvalitetom života u usporedbi s dijalizom (6). Tehnika presađivanja uključuje anastomozu žila darovateljevog bubrega, uzetoga od živoga ili umrlog darovatelja, s ilijačnim žilama primatelja. Mokraćovod darovateljevog bubrega usađuje se u mokraćni mjehur primatelja. Nakon TX-a potrebno je imunosupresivno (IS) liječenje kako bi se spriječilo odbacivanje. IS liječenje uglavnom se sastoji od kombinacije kortikosteroida, antimetabolita i kalcineurinskog inhibitora (engl. *calcineurin inhibitor*, CNI). Čimbenici koji utječu na uspjeh TX-a su podudaranje AB0 krvne skupine te antigena tkivne snošljivosti (engl. *human leucocyte antigen*, HLA) darovatelja i primatelja. U komplikacije koje se javljaju nakon TX-a ubrajaju se infekcije, akutna tubulska nekroza, odbacivanje presatka, kronična nefropatija presatka, malignomi, srčanožilne bolesti, poslijetransplantacijska osteoporoza i povratak osnovne bubrežne bolesti (4).

1.3. Citomegalovirus (CMV)

Humani CMV je dvolančani DNA virus iz porodice Herpesviridae (7). Inficirane stanice postanu 2 do 4 puta veće u odnosu na okolne stanice i sadrže ekscentrično smještene unutarjezgrene inkluzije, okružene svijetlim haloom, što im daje izgled nalik sovinu oku (5). Inficira velik dio populacije. Infekcija CMV-om obično je asimptomatska, ali može uzrokovati ozbiljnu kongenitalnu infekciju i ozbiljnu bolest u transplantiranih bolesnika i bolesnika sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS, od engl. *acquired immunodeficiency syndrome*). Fetusi zaraženi CMV-om imaju visok rizik od prirodnih malformacija i senzorneuralnog gubitka sluha. Zdravi mladi odrasli mogu razviti citomegalovirusnu mononukleozu. U imunokompromitiranih bolesnika s AIDS-om citomegalovirusni retinitis dovodi do gubitka vida. U bolesnika s presađenim organima mogu se javiti životno ugrožavajuća stanja poput pneumonije, hepatitisa, meningoencefalitisa ili kolitisa, kao i ulceracije na jednjaku. Dijagnoza citomegalovirusne infekcije postavlja se na temelju nalaza PCR-a o prisutnosti CMV-DNA u krvi. Ganciklovir i valganciklovir su standardna terapija, kao i profilaksa i preemtivna terapija u transplantiranih bolesnika, a u rezistentnim slučajevima mogu se koristiti foskarnet i cidofovir. Učinkovito cjepivo još nije razvijeno (7).

1.3.1. CMV u bolesnika s bubrežnim presatkom

CMV je najčešći i najvažniji virusni patogen koji dovodi do komplikacija nakon TX-a organa, a najveći rizik od infekcije je u razdoblju od 1 do 4 mjeseca nakon TX-a. Primarna citomegalovirusna infekcija (uključujući i infekciju novim sojem iz darovateljevog bubrega) češće će izazvati ozbiljnu bolest s velikim brojem kopija virusa nego reaktivacija latentne infekcije te je reaktivacija, iako češća, klinički manje značajna (5). Budući da bolesnici s bubrežnim presatkom primaju IS lijekove kako bi se spriječilo odbacivanje presatka, oni imaju povećan rizik razvoja citomegalovirusne infekcije i bolesti (8). Primarni rizični čimbenik je serološki status darovatelja i primatelja, a najveći rizik imaju serološki negativni primatelji (CMV IgG) bubrega serološki pozitivnog darovatelja (9). Stoga se svakog darovatelja i primatelja bubrega testira na CMV IgG i IgM protutijela prije izvođenja TX-a. Profilaksa citomegalovirusne infekcije i bolesti preporučuje se nakon TX-a solidnih organa, budući da dovodi do njihovog značajnog smanjenja u odnosu na bolesnike bez profilakse i placebo. Kao prikladan izbor za profilaksu preporučeni su valaciklovir i valganciklovir *per os* te intravenski ganciklovir. Druga mogućnost sprječavanja citomegalovirusne bolesti je preemtivna terapija. Taj pristup podrazumijeva redovito laboratorijsko praćenje kako bi se otkrila rana virusna replikacija, a kada broj kopija prijeđe određeni prag, uvodi se antivirusno liječenje s ciljem sprječavanja napredovanja u klinički očitovanu bolest. Prednosti profilakse u odnosu na preemtivnu terapiju su rijetkost rane citomegalovirusne viremije, relativna lakoća provođenja, profilaksa drugih herpesvirusa (*Herpes simplex virus*, *Varicella zoster virus*) i moguće sprječavanje odbacivanja presatka. Prednosti preemtivne terapije su rijetkost kasne citomegalovirusne infekcije i bolesti te manja učestalost nuspojava lijeka. U slučaju čestih kontrola, boljom se pokazala preemtivna terapija, a profilaksa je bolji izbor u slučaju rjeđih kontrola. U KBC-u Osijek se kao profilaksa koristi valganciklovir. Preporučena doza profilakse je 900 mg jednom dnevno, prilagođena bubrežnoj funkciji, a preporučena doza terapije je 900 mg svakih 12 sati, prilagođena bubrežnoj funkciji. Aktivna citomegalovirusna infekcija može se očitovati kao citomegalovirusni sindrom te kao tkivno invazivna citomegalovirusna bolest. Citomegalovirusni sindrom definiran je kao prisutnost detektabilne virusne replikacije u krvi, praćene znakovima i simptomima kao što su vrućica, malaksalost, artralgija, leukopenija i trombocitopenija (10). Bolesnici s tkivno invazivnom citomegalovirusnom bolešću imaju simptome od strane inficiranih organa (enteritis i/ili kolitis, hepatitis, pankreatitis, pneumonitis, meningoencefalitis, retinitis, nefritis) (11). Najčešće kliničko očitovanje tkivno invazivne citomegalovirusne bolesti je želučanocrijevna

bolest. Na dijagnozu citomegalovirusne bolesti u bolesnika s presatkom treba posumnjati ako razviju znakove i simptome koji se podudaraju s citomegalovirusnom bolešću. Međutim, klinička očitovanja CMV-a podudaraju se i preklapaju s mnogim drugim zaraznim i nezaraznim bolestima. Stoga je u ovoj skupini bolesnika potrebna laboratorijska potvrda dijagnoze, a ponekad i patohistološki nalaz (12). Bioptički nalaz bubrežnog presatka pokazuje žarišni mononuklearni infiltrat u intersticiju, ponekad uz granulome. Karakterističan je citopatički učinak na glomerulske endotelne i tubulske epitelne stanice koje postaju uvećane, s velikom jezgrom nepravilnog oblika sa svijetlim mjehurićima ili haloom s periferno smještenim kromatinskim granulama. Elektronskom mikroskopijom mogu se uočiti virioni veličine 150 do 200 nm u jezgrama i citoplazmi zaraženih stanica. Pravodobna dijagnoza i pravilno liječenje od velike su važnosti jer su citomegalovirusna infekcija i bolest povezane sa značajnim pobolom, zatajenjem presatka i smrću bolesnika (13). U bolesnika koji razviju citomegalovirusnu infekciju presatka, najčešće se očituje povećana koncentracija kreatinina u serumu, nalaz leukocita i eritrocita u urinu te nespecifični simptomi kao što su akutni ili subakutni nastup mučnine, povraćanje i umor (14, 15). U bolesnika koji imaju aktivnu citomegalovirusnu infekciju ili razvijenu citomegalovirusnu bolest, liječenje se sastoji od prestanka uzimanja antimetabolitnog IS-a (azatioprin, mikofenolat) te antivirusne terapije. Za bolesnike sa životno ugrožavajućim oblikom bolesti i bolesnike sa želučanocrijevnom bolesti, u kojih se očekuje smanjena apsorpcija oralno primijenjenih lijekova, preporučeni antivirusni lijek je intravenski ganciklovir, a za one s blagim ili oblikom bolesti u kojih se očekuje dobra apsorpcija oralno primijenjenih lijekova, preporučuje se valganciklovir *per os* jer se njegovom primjenom izbjegavaju komplikacije i troškovi središnjeg venskog katetera. Preporučeno trajanje liječenja je do povlačenja simptoma i dva uzastopna negativna nalaza PCR-a u razmaku od najmanje tjedan dana (16).

2. HIPOTEZA

Bolesnici s pravilnom profilaksom i praćenjem CMV-DNA rjeđe su imali citomegalovirusnu viremiju i infekciju.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživačkog rada bio je utvrditi učestalost praćenja citomegalovirusne infekcije u bolesnika s bubrežnim presatkom transplantiranih u KBC-u Osijek u vremenskom razdoblju od 20. 10. 2007. do 24. 8. 2016. godine pomoću PCR-a (CMV-DNA) i utvrditi učestalost profilakse citomegalovirusne infekcije te učestalost citomegalovirusne viremije i infekcije. Također je bio cilj utvrditi povezanost viremije i infekcije s redovitim praćenjem CMV-DNA i profilaksom citomegalovirusne infekcije.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao povijesno kohortno istraživanje (17).

4.2. Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 107 ispitanika koji su transplantirani u KBC-u Osijek u vremenskom razdoblju od 20. 10. 2007. do 24. 8. 2016. godine, od kojih je bilo 60 muških i 47 ženskih. Medijan dobi u vrijeme TX-a bio je 51 godina (27 - 71), a u vrijeme uzimanja podataka 57 godina (32 - 74).

4.3. Postupci

Postupci istraživanja uključuju preuzimanje podataka iz medicinskih zapisa i statističku obradu podataka.

Iz medicinskih zapisa preuzeti su sljedeći podaci:

1. Demografska obilježja ispitanika: spol, dob;
2. Klinička obilježja ispitanika: osnovna bubrežna bolest, podaci o dijalizi i TX-u;
3. Podaci o nalazu CMV IgG primatelja prije TX-a i darovatelja;
4. Podaci o utvrđivanju i rezultatima CMV-DNA;
5. Podaci o profilaksi CMV-a: vrsta, doza, trajanje;
6. Podaci o viremiji, infekciji i liječenju viremije;
7. Podaci o funkciji bubrežnog presatka.

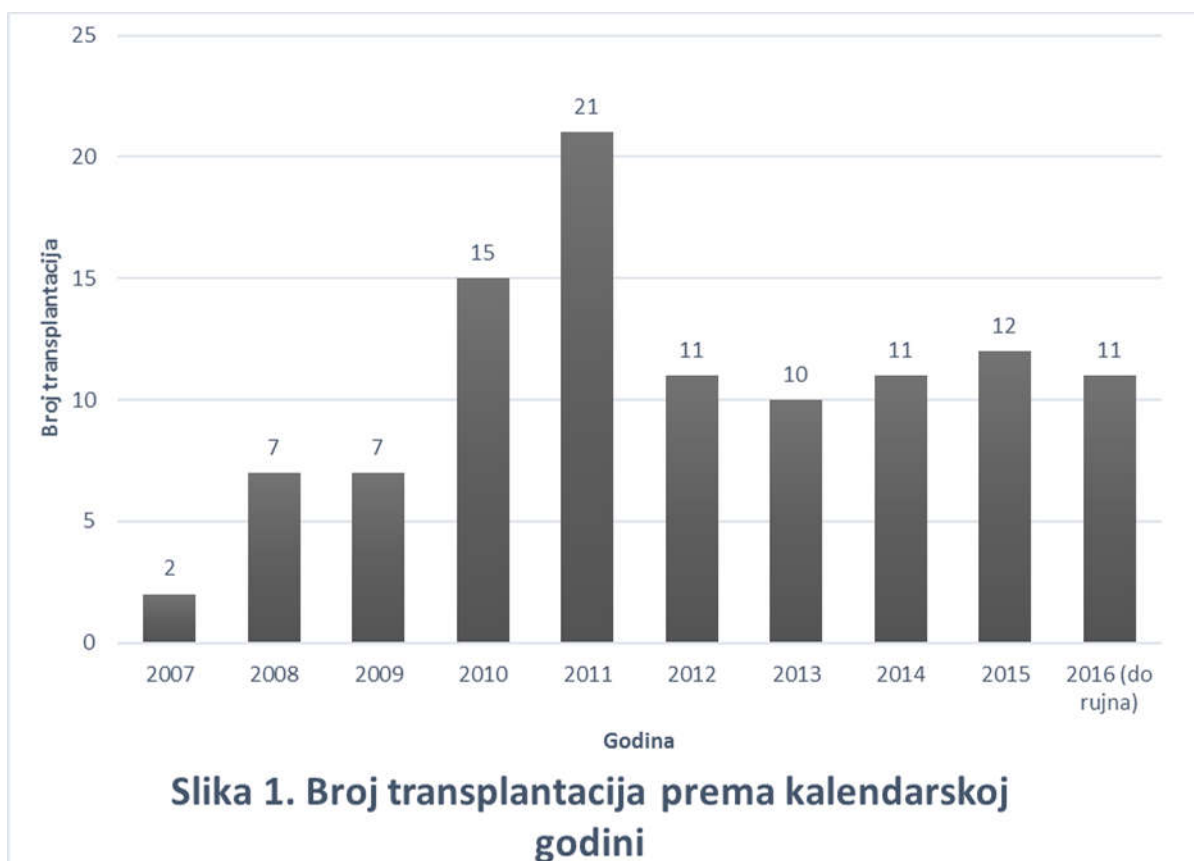
4.4. Statistički postupci

Za statističku obradu podataka rabljen je program SPSS for Windows (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Podaci su prikazani deskriptivno i obrađeni analitički. Nominalni podaci prikazani su pomoću apsolutnih i relativnih frekvencija. Numerički podaci prikazani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju normalne raspodjele, a medijanom i interkvartilnim rasponom u slučaju asimetrične podjele. Normalnost podjele

testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike u frekvencijama izmjerene su hi-kvadrat testom, u numeričkim varijablama normalne raspodjele Studentovim t-testom, a Mann-Whitneyjevim testom u varijablama asimetrične raspodjele. Korelacije su ispitane između numeričkih varijabli pomoću Spearmanovog rho testa. Statistička značajnost je prihvaćena uz $P < 0,05$.

5. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 107 bolesnika kojima je učinjen bubrežni TX u razdoblju od listopada 2007. do rujna 2016. U muškaraca je učinjeno 60 (56,1 %), a u žena 47 (43,9 %) TX-a. U promatranom razdoblju 8 bolesnika (7,5 %) ponovno je završilo na HD-u. Za 97 bolesnika (90,7 %) to je bio prvi, za 7 (6,5 %) drugi, a za 3 (2,8 %) treći TX. Medijan dobi bolesnika u trenutku istraživanja bio je 57 godina, s IQR-om od 49 do 62 godine, a u trenutku TX-a 51 godina, s IQR-om od 46 do 60 godina. Medijan dobi za muškarce u trenutku istraživanja bio je 53 godine, s IQR-om od 45 do 59 godina, a za žene 60 godina, s IQR-om od 53 do 65 godina. Medijan dobi za muškarce u trenutku TX-a bio je 50 godina, s IQR-om od 42 do 54 godine, a za žene 55 godina, s IQR-om od 49 do 61 godinu. Žene su bile statistički značajno starije od muškaraca u trenutku istraživanja (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,003$). Žene su također bile statistički značajno starije od muškaraca u trenutku TX-a (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,001$). Slika 1 prikazuje broj TX-a prema kalendarskoj godini.



Do rujna 2016. umrlo je 12 od 107 (11,2 %) transplantiranih bolesnika, od čega 6 muških i 6 ženskih, od njih je jedan bio negativan na CMV IgG prije TX-a. Nije utvrđena statistički značajna smrtnost između muškaraca i žena (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,654$). Devedesetdevet bolesnika (92,5 %) bilo je pozitivno na CMV IgG prije TX-a, a 8 (7,5 %) ih je bilo negativno (6 muških, 2 ženskih). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti pozitivnosti na CMV IgG između muškaraca i žena (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,264$). Devedesetdva darovatelja (86 %) bila su pozitivna na CMV IgG, 14 (13,1 %) ih je bilo negativno, a za jednoga (0,9 %) darovatelja podatak o tome nije bio dostupan. Tablica 2 prikazuje kombinacije primatelja i darovatelja s obzirom na postojanje protutijela IgG na CMV prije TX-a. Citomegalovirusna profilaksa primijenjena je u 96 od 107 bolesnika (89,7 %). Sustavna primjena profilakse započela je u veljači 2009. godine. Trajanje profilakse u prosjeku je bilo 4 (standardna devijacija 2) mjeseca. Trideset bolesnika (28 %) u jednom od testiranja nakon TX-a bilo je pozitivno na CMV-DNA, 76 (71 %) ih nikad nije bilo pozitivno, a za jednu bolesnicu (0,9 %) nisu bili dostupni podaci. Kriterij za pozitivnost bio je 1000 ili više kopija CMV-DNA/ml. Od 30 bolesnika koji su bili pozitivni na CMV-DNA, njih 3 (10 %) nije imalo profilaksu, a 27 (90 %) je imalo profilaksu. Nije pronađena statistički značajna razlika u pozitivnosti između bolesnika koji su imali profilaksu i onih koji nisu (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,937$). Dva od tri bolesnika (66,7 %) koja nisu imala profilaksu, razvila su klinički očitovanu bolest, a tu bolest razvilo je 5 od 27 (18,5 %) onih koji su profilaksu imali. Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti klinički očitovanih bolesti između bolesnika koji su imali profilaksu i onih koji ju nisu imali (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,066$). Šesnaest (53,4 %) od 30 pozitivnih bolesnika bili su muškarci, a 14 (46,6 %) bile su žene. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti CMV-DNA pozitivnosti između muškaraca i žena (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,671$).

Tablica 1. Kombinacije primatelja i darovatelja s obzirom na CMV* IgG[†] protutijela prije transplantacije (N = 106)

		n (%)	
		Primatelj	
Darovatelj	Pozitivan	84 (79,2 %)	8 (7,5 %)
	Negativan	14 (13,2 %)	0 (0 %)

*citomegalovirus; †imunoglobulin G

Četiri od sedam (57,1 %) bolesnika koji su prije TX-a bili CMV IgG negativni u jednom je testiranju nakon TX-a bilo pozitivno na CMV-DNA, a 26 od 99 (26,3 %) CMV IgG pozitivnih bilo je pozitivno na CMV-DNA u jednom od testiranja. Dvadesetšest bolesnika (86,7 %) koji su bili CMV-DNA pozitivni, dolazi iz para primatelj - darovatelj u kojemu su oba bila CMV IgG pozitivna, a 4 (13,3 %) ih dolazi iz para u kojemu je primatelj bio negativan, a darovatelj pozitivan. Skupina u kojoj je primatelj CMV IgG pozitivan, a darovatelj negativan, njih 14 (13,2 %), značajno je rjeđe bila pozitivna na CMV-DNA u jednom trenutku nakon TX-a u odnosu na skupinu u kojoj je primatelj bio CMV IgG negativan, a darovatelj pozitivan (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,002$) te u odnosu na skupinu u kojoj su oba bila pozitivna (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,016$). Nije pronađena statistički značajna razlika između skupine u kojoj su oba CMV IgG pozitivna i skupine u kojoj je primatelj CMV IgG negativan, a darovatelj pozitivan (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,159$). Nijedan primatelj bubrega CMV IgG negativnog darovatelja nije postao CMV-DNA pozitivan. Nije bilo para primatelja i darovatelja u kojemu su oba bila CMV IgG negativni. Od 96 bolesnika koji su uzimali profilaksu, 23 (24 %) ju je uzimalo u dozi od 450 mg svakog dana, 43 (44,8 %) u dozi od 450 mg svakog drugog dana, 25 (26 %) u dozi od 450 mg dva puta tjedno, a za njih 5 (5,2 %) podaci o dozi nisu bili dostupni. U promatranom razdoblju učinjena su 442 određivanja CMV-DNA tijekom 426 bolesnikovih godina, što je u prosjeku 1,03 testiranja po bolesnikovoj godini (od 0 do 6). Svaki bolesnik je u prosjeku imao 4 testiranja (IQR 2 - 6). Medijan vremena praćenja iznosio je 4 godine, s IQR-om od 2 do 6 godina (od 0 do 9). Medijan GFR-a pri uvođenju profilakse bio je 35 ml/min/1,73 m² (IQR 19,5 - 48,5). Medijan koncentracije kreatinina u serumu pri uvođenju profilakse iznosio je 175 μmol/l (IQR 124 - 262,5), dok je na kraju profilakse iznosio 120 μmol/l (IQR 100 - 145). Medijan koncentracije kreatinina u serumu pri uvođenju profilakse za muškarce je iznosio 187 μmol/l (IQR 127 - 264), a za žene je iznosio 152 μmol/l (IQR 119 - 262). Nije pronađena statistički značajna razlika u koncentraciji kreatinina u serumu pri uvođenju profilakse između muškaraca i žena (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,365$). Medijan koncentracije kreatinina u serumu na kraju profilakse za skupinu bolesnika iz para u kojemu su i primatelj i darovatelj prije TX-a bili CMV IgG pozitivni iznosio je 128 μmol/l (IQR 101 - 148), za par primatelj - darovatelj u kojemu je primatelj CMV IgG pozitivan, a darovatelj negativan, 106 μmol/l (IQR 94 - 110), a za par u kojemu je primatelj bio CMV IgG negativan, a darovatelj pozitivan, iznosio je 119 μmol/l (IQR 99 - 166). Skupina u kojoj je primatelj bio CMV IgG pozitivan, a darovatelj negativan, imala je značajno manju koncentraciju kreatinina u serumu na kraju profilakse u odnosu na skupinu u kojoj su oba bila CMV IgG pozitivna (Mann-Whitneyjev U

test, $P = 0,009$). Medijan koncentracije kreatinina u serumu na kraju profilakse iznosio je 129 $\mu\text{mol/l}$ (IQR 111 - 145) za muškarce, a za žene je iznosio 103 $\mu\text{mol/l}$ (IQR 93 - 141). Žene su imale značajno manju koncentraciju kreatinina na kraju profilakse od muškaraca (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,002$). Prema kriterijima za dozu profilakse, bolesnici koji su ju primali podijeljeni su u 5 skupina prema GFR-u (Tablica 2). Sedam od trideset bolesnika (23,3 %) koji su bili pozitivni na CMV-DNA imalo je očitovanu citomegalovirusnu infekciju. Tablica 3. prikazuje kako se infekcija očitovala u tih bolesnika.

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema kategoriji GFR-a[†] prilikom uvođenja profilakse (n = 96)

GFR (ml/min)	n	%
> 60	14	14,6
40 - 59	26	27,1
25 - 39	23	24
10 - 24	24	25
< 10	6	6,3
Nepoznato	3	3,1

[†] prema engl. *glomerular filtration rate* - stopa glomerulske filtracije

Tablica 3. Klinička slika očitovanih CMV* infekcija (n = 7)

Pacijent	1	2	3	4	5	6	7
broj							
Klinička slika	Invazivna CMV-na*	CMV-na*	Leukopenija	Proljev, vrućica, slabost	Povišeni jetreni enzimi	Gubitak tjelesne mase	Proljev, gubitak teka
Profilaksa	ne	da	ne	da	da	da	da

*citomegalovirus

Ispitane su korelacije između pojedinih varijabli pomoću Spearmanovog rho testa. Pronađene su statistički značajne pozitivne korelacije između koncentracije kreatinina u serumu pri uvođenju i prekidu profilakse ($\rho = 0,596$, $P < 0,001$), GFR-a pri uvođenju profilakse i doze profilakse ($\rho = 0,532$, $P < 0,001$), koncentracije kreatinina u serumu pri prekidu profilakse i broja testiranja na CMV-DNA ($\rho = 0,21$, $P = 0,035$) te vremena praćenja nakon TX-a i broja

testiranja na CMV-DNA ($\rho = 0,476$, $P < 0,001$). Statistički značajne negativne korelacije pronađene su između koncentracije kreatinina u serumu pri uvođenju profilakse i doze profilakse ($\rho = -0,553$, $P < 0,001$) te koncentracije kreatinina u serumu pri prekidu profilakse i doze profilakse ($\rho = -0,387$, $P < 0,001$)

6. RASPRAVA

TX bubrega se u KBC-u Osijek izvodi od 2007. godine, a mogućnost dijagnostike CMV-DNA u Osijeku postoji od 2009. godine. Do tada su bolesnici, liječeni na Odjelu za dijalizu KBC-a Osijek, imali TX u KBC-u Zagreb, KBC-u Rijeka ili KB-u Merkur, a citomegalovirusnu dijagnostiku imali su u Zagrebu ili Rijeci. U ovo istraživanje bili su uključeni samo bolesnici kojima je TX učinjen u KBC-u Osijek, a i dijagnostika CMV-DNA učinjena je u Osijeku. CMV je široko rasprostranjen u populaciji, što su pokazala i brojna istraživanja prema kojima je prevalencija serološki pozitivnih osoba na citomegalovirusna protutijela IgG u rasponu od 30 do 97 % (18, 19). Rezultati ovog istraživanja u tom pogledu prate takvu prevalenciju s obzirom na to da je 92,5 % bolesnika uključenih u istraživanje i 86 % darovatelja bubrega bilo pozitivno na CMV IgG protutijela prije TX-a, što predstavlja veliku prevalenciju. Budući da CMV predstavlja značajan rizik pobola i smrtnosti u populaciji transplantiranih bolesnika, prepoznata je važnost prevencije reaktivacije i *de novo* infekcije, bilo profilaksom ili preemtivnim liječenjem (20 - 24). Prevencija citomegalovirusne infekcije se u KBC-u Osijek sustavno obavlja profilaksom oralnim valganciklovirom od veljače 2009. godine, u početku 3 mjeseca za prijetransplantacijski IgG pozitivne i 6 mjeseci za IgG negativne primatelje, a od listopada 2014. provodi se univerzalna profilaksa tijekom 6 mjeseci u svih bolesnika te je tako profilaksom bilo pokriveno 96 od 107 ili 89,7 % bolesnika transplantiranih od početka provođenja TX-a bubrega u KBC-u Osijek, što je velik udio bolesnika. Standardna doza oralnog valganciklovira za profilaksu citomegalovirusne infekcije je 900 mg dnevno. Ta se doza potom prilagođava pojedinom bolesniku s obzirom na njegovu bubrežnu funkciju, a kao pokazatelj bubrežne funkcije uzima se kreatininski klirens (ili izračunata stopa GFR-a). Ova prilagodba doze bubrežnoj funkciji izuzetno je važna s obzirom na to da valganciklovir može djelovati nefrotoksično i tako ugroziti funkciju presatka. Neke od nuspojava valganciklovira, kao što su leukopenija, mučnina, proljev i povećana koncentracija jetrenih enzima u serumu, preklapaju se sa simptomima citomegalovirusne infekcije i bolesti pa je stoga od velike važnosti odrediti uzrok simptoma. Tu ulogu ima redovito testiranje bolesnika na CMV-DNA prema protokolu, koje bi moglo omogućiti rano otkrivanje infekcije i liječenje već pri niskoj viremiji u obliku preemtivnog liječenja, što može dovesti do sprječavanja kliničkog očitovanja infekcije, ali i boljeg očuvanja bubrežne funkcije jer je preemtivno liječenje povezano s manje toksičnih učinaka na presadak u odnosu na profilaksu (10). Međutim, citomegalovirusna viremija i infekcija mogu se pojaviti

unatoč preventivnoj terapiji, a razlozi mogu biti nepravilno doziranje te prekid preventivne terapije ili jednostavno neuspjeh takve profilakse (21). Trideset bolesnika (28 %) uključenih u ovo istraživanje razvilo je citomegalovirusnu viremiju (a 7 njih i klinički očitovanu infekciju), što je relativno često ako se u obzir uzme činjenica da je većina uzimala profilaksu. Kao glavni čimbenik rizika za razvoj citomegalovirusne viremije i bolesti navodi se serološki status para darovatelj - primatelj na CMV IgG protutijela te su parovi u kojima su oba pozitivna i parovi u kojima je primatelj negativan, a darovatelj pozitivan, pod značajnim rizikom za reaktivaciju virusa, ali su parovi u kojima je primatelj negativan pod većim rizikom razvoja citomegalovirusne bolesti (9, 25 - 27). U ovom istraživanju najviše bolesnika koji su bili pozitivni na CMV-DNA dolazi iz para darovatelj – primatelj, u kojemu su oba bila pozitivna na CMV IgG protutijela, njih 26 od ukupno 30, što predstavlja 86,7 % ukupno pozitivnih. Ostala 4 bolesnika pozitivna na CMV-DNA dolaze iz para u kojemu je primatelj bio negativan, a darovatelj pozitivan na CMV IgG protutijela. S obzirom na to da je daleko najviše bilo takvih parova u kojima su i darovatelj i primatelj bili pozitivni na CMV IgG protutijela, valja i spomenuti koliki je udio pojedinih parova bio pozitivan na CMV-DNA. Ukupno je bilo 84 bolesnika koji dolaze iz para u kojemu su oba pozitivna na CMV IgG protutijela te je od 84 njih, 26 u jednom trenutku bilo pozitivno na CMV-DNA, što predstavlja 31 % takvih bolesnika. Sedam bolesnika dolazi iz para u kojemu je primatelj bio negativan na CMV IgG protutijela, a darovatelj pozitivan. Od njih sedam, čak je četiri u jednom trenutku bilo pozitivno na CMV-DNA. Ostali bolesnici, za koje su poznati serološki statusi za oba iz para darovatelj - primatelj, njih 14, dolaze iz para u kojemu je primatelj bio pozitivan na CMV IgG protutijela, a darovatelj negativan i od njih 14 nijedan nije nikada bio pozitivan na CMV-DNA, dok nijedan par u kojemu su oba negativna nije ni bio prisutan. Ovakav nalaz podudara se s istraživanjima iz doba prije profilakse koja su istraživala prirodni tijek citomegalovirusne infekcije u bolesnika s bubrežnim presatkom, a prema kojima 56 % bolesnika iz parova darovatelj - primatelj, u kojima je darovatelj pozitivan, a primatelj negativan na CMV IgG protutijela i 20 % bolesnika iz parova darovatelj - primatelj, u kojima su oba pozitivna, razvije bolest nakon TX-a (27). Bolesnici koji su primili bubreg CMV IgG negativnog darovatelja (a koji su u našem istraživanju bili svi IgG pozitivni prije TX-a), uz to što nikada nisu imali viremiju, imali su ujedno i bolju funkciju bubrežnog presatka od onih koji su primili bubreg IgG pozitivnih darovatelja. Izostanak viremije je, dakle, u ovih bolesnika bio praćan i boljom funkcijom presatka. Nije pronađena značajna razlika u učestalosti pozitivnosti na CMV-DNA između bolesnika koji su imali profilaksu i onih koji ju nisu imali, no klinički očitovana infekcija bila je granično značajno češća u onih bez

profilakse ($P = 0,066$). Ipak, uz nedovoljan uzorak bolesnika koji nisu uzimali profilaksu, rijetkost infekcije koja se klinički očitovala u razmjerno čestoj viremiji, mogla bi ipak biti shvaćena kao posljedica primijenjene profilakse i pravodobnog otkrivanja viremije redovitim testiranjem na CMV-DNA. Od 7 bolesnika koji su imali kliničke simptome, 2 su razvila citomegalovirusnu bolest, a 5 ih je imalo citomegalovirusni sindrom. Jedan je bolesnik u vrijeme prije primjene profilakse razvio ranu invazivnu citomegalovirusnu bolest rezistentnu na terapiju te je kao rezultat toga preminuo. Jedan je bolesnik razvio citomegalovirusnu bolest koja se očitovala povećanom koncentracijom jetrenih enzima u serumu i ezofagitisom. Od bolesnika koji su imali CMV sindrom, jedna je bolesnica imala porast jetrenih enzima, jedna leukopeniju, a jedna gubitak na tjelesnoj masi. Jedan je bolesnik imao proljev, vrućicu i slabost, a jedan proljev i gubitak teka. Svi su se, osim već navedenoga preminuloga, uz pomoć antivirusnih lijekova uspješno izliječili od citomegalovirusne infekcije. Dosadašnja istraživanja pokazala su kako su simptomi od strane probavnog sustava najčešće očitovanje citomegalovirusne infekcije i bolesti (12, 20), a to potvrđuje i ovo istraživanje. Istraživani bolesnici u prosjeku su imali jedno testiranje na CMV-DNA godišnje, ali učestalost testiranja pokazala je velike varijacije od bolesnika do bolesnika te neki u određenim vremenskim razdobljima godinama nisu bili testirani. To u kombinaciji s relativno čestom viremijom u istraživanoj populaciji i značajem koji CMV infekcija ima na funkciju presatka i preživljenje bolesnika, navodi na zaključak da bi se trebalo raditi na standardizaciji protokola za prevenciju CMV infekcije u bolesnika s bubrežnim presatkom. Pri tome bi trebalo napraviti farmakoekonomsku analizu troškova profilakse i određivanja CMV-DNA (cijena jednog određivanja u Osijeku bila je 1584 kn) s jedne strane, a s druge strane i cijenu infekcije citomegalovirusom, njezinog liječenja (veća doza lijeka za liječenje nego za profilaksu) sa svim komplikacijama i troškovima ev. lošeg ishoda. Ograničenje istraživanja u smislu medicine utemeljene na dokazima epidemiološki je karakter, odnosno ustroj, ali i nepostojanje komparabilnih podataka u scenariju bez profilakse, jer su i dijagnostika, probir i praćenje CMV-a prije ere profilakse bili rijetki i manjkavi. Osim toga, ostaje važan aspekt ovoga problema koji bi trebao nadopuniti ovo istraživanje u budućnosti, a to je IS protokol koji je bio uključen u liječenje ovih bolesnika, dinamika promjene vrste i doze (i serumske koncentracije) ovih lijekova tijekom vremena, i s obzirom na godinu TX-a i tadašnje običaje i s obzirom na komplikacije i komorbiditete, pored CMV-a, koji su uvjetovali ove promjene. Također bi trebalo istražiti koliko ažurno je doza valganciklovira prikladno korigirana u skladu s promjenama funkcije bubrežnog presatka.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Prevalencija CMV IgG pozitivnih darovatelja (86 %) i primatelja (92,5 %) bila je razmjerno velika, u skladu s podacima objavljenima za stanovništvo drugih područja u svijetu.
- Rizični čimbenici za razvoj citomegalovirusne infekcije bili su serološki status darovatelja i primatelja na CMV IgG protutijela te kombinacija seroloških statusa darovatelja i primatelja na CMV IgG protutijela, tako da je najmanji rizik za razvoj citomegalovirusne infekcije imao CMV IgG pozitivni primatelj CMV IgG negativnog darovatelja, odnosno primatelj CMV IgG negativnog darovatelja općenito, no u istraživanju nije bilo nijednog CMV IgG negativnog primatelja bubrega IgG negativnog darovatelja. Nijedan primatelj bubrega CMV IgG negativnog darovatelja nije nikada tijekom praćenja bio CMV-DNA pozitivan (a svi su takvi primatelji ujedno bili CMV IgG pozitivni).
- Skupina u kojoj je primatelj bio CMV IgG pozitivan, a darovatelj negativan, a koja nikada nije imala viremiju, imala je značajno bolju funkciju presatka u odnosu na skupinu u kojoj su oba bila CMV IgG pozitivna. Dakle, izostanak CMV viremije bio je u ovih bolesnika praćen boljom funkcijom presatka.
- Velik udio bolesnika (89,7 %) uzimao je profilaksu citomegalovirusne infekcije oralnim valganciklovirom.
- CMV viremija bila je relativno česta u istraživanoj populaciji (28 %) (ako se uzme u obzir da ih je većina primila profilaktičko liječenje).
- CMV viremija rijetko je bila praćena kliničkim očitovanjem bolesti. Iako je 30 bolesnika bilo CMV-DNA pozitivno, samo 7 ih je imalo simptome viremije ili bolesti. Simptomi su se javili u 66,7 % pozitivnih koji nisu imali profilaksu, prema 18,5 % u onih koji su ju imali.
- Učestalost CMV infekcije nije se razlikovala između bolesnika koji su imali profilaksu u odnosu na one koji nisu, no statistička značajnost razlike ipak je bila granična za

klinički očitovanu bolest ($P = 0,066$), u smislu rjeđeg očitovanja infekcije u onih s profilaksom.

- Istraživani bolesnici u prosjeku su imali jedno testiranje na CMV-DNA godišnje (od 0 do 6). Testiranje se provodilo rutinski, no neprotokolarno.
- S obzirom na učestalost i važnost citomegalovirusne viremije i infekcije u bolesnika s bubrežnim presatkom, uputno je primjenjivati preventivnu terapiju i provoditi testiranja na CMV-DNA prema protokolu. Nije bilo prikladne randomizirane kontrolne skupine bez profilakse pa je rijetko kliničko očitovanje CMV infekcije u razmjerno čestoj citomegalovirusnoj viremiji samo možda ipak posljedica prethodne profilakse valganciklovirom i pravodobnog prepoznavanja infekcije, u vezi s rutinskim određivanjem CMV-DNA. Protokolarno bi određivanje CMV-DNA možda bilo još učinkovitije u pravodobnom prepoznavanju infekcije i omogućavanju tzv. preemptivnog liječenja, s ciljem sprječavanja kliničkih očitovanja infekcije, a osobito radi krajnjeg cilja - očuvanja funkcije bubrežnog presatka.

8. SAŽETAK

CILJ. Utvrditi povezanost citomegalovirusne (CMV) infekcije u bolesnika s bubrežnim presatkom s praćenjem citomegalovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i profilaksom valganciklovirom.

ISPITANICI I POSTUPCI. Uključeno je bilo 107 ispitanika s bubrežnim presatkom, transplantiranih u Kliničkom bolničkom centru Osijek od 20. 10. 2007. do 24. 8. 2016., 60 muških, medijana dobi u vrijeme transplantacije (TX) 51 godinu, 27 - 71, a praćenja 4 godine, 0 - 9. Podaci su preuzeti iz medicinskih zapisa te statistički obrađeni pomoću SPSS-a (inačica 16.0).

REZULTATI. Transplantiranih je 92,5 % bilo pozitivno na CMV IgG prije TX-a, a 86 % darovatelja. Dvadesetosam posto ih je u jednom trenutku nakon TX-a bilo pozitivno na CMV-DNA, od toga nikada nijedan primatelj CMV IgG negativnog darovatelja. Profilaksa je primijenjena u 89,7 % bolesnika. Sedam bolesnika imalo je klinički očitovanu infekciju. Bolesnicima je jednom godišnje (medijan) određivan CMV-DNA (od 0 do 6). Nije pronađena značajna razlika u učestalosti viremije između bolesnika s i bez profilakse, ali je klinički očitovana infekcija bila granično značajno češća u onih bez profilakse ($P = 0,066$).

ZAKLJUČAK. Prevalencija pozitivnosti na CMV IgG bila je velika. Profilaksa valganciklovirom nije bila statistički značajna za razvoj viremije u bolesnika s bubrežnim presatkom, a zaštitni čimbenik bio je IgG negativan darovatelj. Pozitivitet na CMV-DNA bio je relativno velik, a klinički očitovana infekcija rijetka i većinom blaga, što bi se ipak moglo pripisati profilaksi. Uputno bi bilo primjenjivati profilaksu valganciklovirom i protokolarno određivati CMV-DNA radi pravodobnog otkrivanja viremije, preemptivnog liječenja, sprječavanja kliničkog očitovanja infekcije i očuvanja funkcije presatka.

KLJUČNE RIJEČI: citomegalovirus, bubrežno presađivanje, CMV-DNA, profilaksa, valganciklovir

9. SUMMARY**SURVEY OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT
RECIPIENTS**

OBJECTIVES. To examine the relationship of cytomegalovirus (CMV) viremia and infection in kidney transplant recipients with regular testing for CMV deoxyribonucleic acid (DNA) and with CMV prophylaxis with oral valganciclovir.

PARTICIPANTS AND METHODS. Study included 107 kidney recipients transplanted at Clinical Hospital Centre Osijek in the period October 20, 2007 - August 24, 2016, out of whom 60 were male. Median age at the time of transplantation (TX) was 51 years (27 - 71). Median follow-up of kidney transplant was 4 years (from 0 to 9). The data were taken from medical records and statistically analyzed in SPSS (version 16.0).

RESULTS. 92.5 % of kidney recipients and 86 % of donors were CMV IgG positive before TX. 28 % of participants were CMV-DNA positive at some point after TX, none of whom from an IgG negative donor. 89.7 % of participants received CMV prophylaxis. Seven patients had clinically manifested infection. The participants were tested for CMV-DNA once a year (median; from 0 to 6 times). There was no significant difference in CMV-DNA positivity occurrence between participants having received prophylaxis and those who have not, but the clinically manifested infection was marginally more frequent in those who have not ($P = 0.066$).

CONCLUSION. There was a high prevalence of CMV IgG positivity in kidney donors and recipients. Valganciclovir prophylaxis had no significant impact on the development of CMV viremia and infection, and donor CMV IgG negativity was a protective factor. The incidence of CMV-DNA positivity during follow-up was relatively high, while clinically manifested infection was rare and mostly mild, which could be, however, related to the usage of

prophylaxis. It is wise to enforce CMV prophylaxis and CMV-DNA testing per protocol to discover viremia on time and to implement preemptive treatment, aiming at prevention of clinically manifested infection and preserving the kidney transplant function.

KEYWORDS: cytomegalovirus, kidney transplantation, CMV-DNA, prophylaxis, valganciclovir

10. LITERATURA

1. Longmore M, Wilkinson I, Baldwin A, Wallin E., ur. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 9. izd. Oxford: Oxford University Press; 2014.
2. Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J, ur. Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2014.
3. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. 2014. Dostupno na adresi:
<http://www.hdndt.org/registar/hrn14.html>. Datum pristupa: 1.4.2017.
4. Kumar P, Clark M. Kumar & Clark's Clinical Medicine. 7. izd. Edinburgh: Saunders Ltd; 2009.
5. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Manual of Medicine. 18. izd. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.
6. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Medical Management & Therapeutics. 1. izd. Edinburgh: Saunders; 2011.
7. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Disease Essentials. 1. izd. Philadelphia: Elsevier; 2017.
8. Razonable RR, Humar A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013; 13 Suppl 4:93.
9. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, Poropatich RK, Hsieh P, Cruess D, i sur. Hospitalizations for Cytomegalovirus Disease after Renal Transplantation in the United States. Ann Epidemiol. 2002;12:402-9.
10. Pilmore H, Pussel B, Goodman D. KHA-CARI guideline: Cytomegalovirus disease and kidney transplantation. Nephrology. 2011;16:683-7.

11. Kotton C, Kumar D, Caliendo A, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L. i sur. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation*. 2013;96:333-60.
12. Eid A, Arthurs S, Deziel P, Wilhelm M, Razonable R. Clinical Predictors of Relapse after Treatment of Primary Gastrointestinal Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;10:157-61.
13. Sagedal S, Nordal K, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degre M, i sur. The Impact of Cytomegalovirus Infection and Disease on Rejection Episodes in Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant*. 2002;2:850-6.
14. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, i sur. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2778-83.
15. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician*. 2003;67:2527-34.
16. Åsberg A, Humar A, Rollag H, Jardine A, Mouas H, Pescovitz M, i sur. Oral Valganciclovir Is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:2106-13.
17. Lukić IK. Vrste istraživanja. U: Marušić M, urednik. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 37.
18. Bate S, Dollard S, Cannon M. Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988 – 2004. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1439-47.
19. Cannon M, Schmid D, Hyde T. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20:202-13.

20. Arthurs S, Eid A, Pedersen R, Kremers W, Cosio F, Patel R, i sur. Delayed-Onset Primary Cytomegalovirus Disease and the Risk of Allograft Failure and Mortality after Kidney Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;46:840-6.
21. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:69-77.
22. Hodson E, Jones C, Webster A, Strippoli G, Barclay P, Kable K, i sur. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2005;365:2105-15.
23. Strippoli G, Hodson E, Jones C, Craig J. Pre-emptive Treatment for Cytomegalovirus Viremia to Prevent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2006;81:139-45.
24. Kalil A, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld A. Meta-Analysis: The Efficacy of Strategies To Prevent Organ Disease by Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Ann Intern Med*. 2005;143:870-80.
25. Santos C, Brennan D, Fraser V, Olsen M. Delayed-Onset Cytomegalovirus Disease Coded During Hospital Readmission After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2014;98:187-94.
26. Khoury J, Storch G, Bohl D, Schuessler R, Torrence S, Lockwood M, i sur. Prophylactic Versus Preemptive Oral Valganciclovir for the Management of Cytomegalovirus Infection in Adult Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2006;6:2134-43.
27. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmestaeth J. The Natural Course of Cytomegalovirus Infection and Disease in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2006;82:S15-7.

11. ŽIVOTOPIS

Dino Šisl, student 6. godine	Datum rođenja:
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku	18. svibnja 1993.
Medicinski fakultet Osijek	Kućna adresa:
Studij medicine	Osječka 27a, 31300 Beli Manastir
Cara Hadrijana 10E	Tel. +385995030850
Tel. +38531512800	E-mail: dino.sisl22@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 1999. - 2007. OŠ „Dr. Franjo Tuđman“ Beli Manastir
- 2007. - 2011. Gimnazija Beli Manastir; maturant opće gimnazije
- 2011. - 2017. Medicinski fakultet Osijek; integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
- 2015. - 2016. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; Erasmus+ studijski boravak

ČLANSTVO I AKTIVNOSTI U UDRUGAMA:

- 2005. - 2013. sportaš u RK Beli Manastir
- 2011. - danas član međunarodne udruge studenata medicine CroMSIC
- 2017. Hrvatski Crveni križ; član

OSTALE AKTIVNOSTI:

- lipanj 2016. - rujan 2016. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; Univerzitetni klinični center Ljubljana; Erasmus+ stručna praksa na klinici za pedijatriju (neonatologija) i klinici za kirurgiju (urologija)